

# リポ蛋白代謝から見た 運動効果の男女差について

東京医科大学	高波嘉一
(共同研究者) 同	岩根久夫
同	下光輝一
同	勝村俊仁
同	安部由美子
同	川合ゆかり
同	浜岡隆文
同	藤波襄二
同	中島英文
同	石井ユリ子

## Effects of Exercise on Lipoprotein Metabolism in Men and Women

by

Yoshikazu Takanami, Hisao Iwane, Teruichi Shimomitsu,  
Toshihito Katsumura, Yumiko Abe, Yukari Kawai,  
Takafumi Hamaoka, Jouji Fujinami

*Department of Preventive Medicine and Public Health, Tokyo Medical College*

Hidefumi Nakajima, Yuriko Ishii

*Tokyo Medical College Hachioji Medical Center*

### ABSTRACT

The purpose of this study was to confirm the anti-atherogenic effect of exercise on serum lipids. The influence of a triathlon race, as a model to reveal the acute effects of strenuous exercise, on lipid metabolism was examined. 93 Japanese athletes (74 men, 19 women) were studied to determine changes in serum lipids after the Ironman

Triathlon race in Kona, Hawaii.

Significant decreases of triglyceride (TG) and total cholesterol (T-C), significant increases of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and high density lipoprotein 2 cholesterol (HDL<sub>2</sub>-C) were observed after the race in men, just as the results reported for the chronic effects of exercise. These alterations account for the activation of LPL in muscle tissue by exercise. But in women, these changes were not as clear. We assumed the cause of such results in women was due to the lack of activation of LPL by exercise. The sex difference in this activation of LPL by exercise, we assumed, was likely related to lower levels of testosterone in serum in women.

Increased HDL through strenuous exercise such as in a triathlon was rich in TG; besides, apolipoprotein A I and apolipoprotein A II, main apolipoproteins of HDL, decreased 1 day after the race. Furthermore, we observed the decrease in lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) activity after the race. These results suggest that this HDL was partly likely to lack anti-atherogenesis.

We consider that we have to investigate whether these changes are the same as the changes in the chronic effect of exercise or not. Also to examine not only the change in serum HDL-C or HDL<sub>2</sub>-C levels but also the functional change of each lipoprotein. From this point of view, we need to make clear how much exercise or which exercise is the most beneficial to us.

## 要 旨

運動による虚血性心疾患予防の重要な根拠とされている運動の血清脂質改善効果を確認するために、運動の直接効果を具現させ得る過激な運動において、その急性効果について検討した。その結果、従来より運動の慢性効果として報告されているトリグリセリド (TG)、総コレステロール (T-C) の低下、高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロール (HDL-C)、HDL<sub>2</sub> コレステロール (HDL<sub>2</sub>-C) の上昇などの、lipoprotein lipase (LPL) 活性上昇に基づくと考えられる血清脂質の変化が、急性

効果としても認められた。しかしこの効果には男女差があり、女性においてはその効果は乏しく、その理由のひとつとして、この変化にテストステロンが関与している可能性が示唆された。

また今回の過激な運動で増加を示した HDL は、その内容から anti-atherogenic な機能の乏しい可能性も考えられ、適度の運動の慢性効果の場合も含めて、今後の課題として、運動による単なる血清 HDL-C 値あるいは HDL<sub>2</sub>-C 値の上昇のみでなく、その機能の変化についてもさらに検討を加え、どのような運動が本当に身体にとって有益か、解明していくことが必要と考えられる。

## 緒 言

近年、わが国でも科学技術の長足の進歩にともないライフスタイルの欧米化が進み、現代病とも言うべき種々の成人病が社会的に問題となってきた。なかでも身体的な活動度の低下は肥満や高脂血症をもたらし、ひいては虚血性心疾患を引き起こす元凶と考えられている。そのため、日常生活における身体運動が広く推奨され、これが今日の運動ブームを生んだ大きな要因となっている。

身体運動が冠動脈疾患に対して予防的な効果をもたらすことは古くから知られているが、その詳細についてはまだ不明の点が多い。現在その有力な根拠のひとつとして、血清 HDL の増加作用が挙げられている。これは有酸素的な運動が、冠動脈疾患の negative risk factor である血清 HDL-C を上昇させるということを根拠としているものである。この現象は主に男性において明らかであるが、さらに女性ではほとんど認められないとする報告も多く、その他種々の条件でそれぞれ異なった結果の報告が見られる。

従来より、運動の血清脂質に及ぼす影響に関する研究は多いが、これらのほとんどは鍛錬者と非鍛錬者との比較、あるいは長期の運動プログラムの効果を検討したものである。血清脂質は食事を始めとする種々のライフスタイルの影響を受けることが知られており<sup>1)</sup>、運動習慣の継続はこのようなライフスタイルに変化をもたらす場合が多く、長期の運動効果と考えられているものが純粋に運動に起因するものなのか、このようなライフスタイルの変化に起因する種々の要因の影響があるのかを正確に判断することは非常に困難である。

そこでわれわれは、運動以外のファクターをできるだけ排除するために、運動の急性効果、すなわち1回の運動前後の変化を見ることもまた重要

なことと考えた。しかしながら従来より、一般に通常の1回の運動では血清脂質にはほとんど変化は見られないとされている。これは身体的ストレスが軽度である結果、生体のホメオスタシスにより変化が修飾されてしまうためと考えられる。そこで本研究のモデルとして、非常に過酷な持久競技として有名なトライアスロンを取り上げることにした。

トライアスロンのような極めて強い身体的ストレスは、生体に運動の直接的影響を具現させることが期待できる。本研究ではこのような観点で、男女それぞれについて、急性運動のリポ蛋白代謝への影響について検討を行うことにより、運動の直接効果を明らかにすることを目的とした。

## 研究方法

### (1) 対象競技

今回、運動の急性効果を見るモデルとしてトライアスロンを取り上げた。対象としたレースは、毎年米国ハワイ島コナ市で開催される、アイアンマン・トライアスロン・ワールドチャンピオンシップである。このレースは、いわゆるアイアンマン・ディスタンスと呼ばれる距離で構成され、これがトライアスロン競技の最も標準的な距離とされている。その内容は、水泳 3.9 km、自転車 180.2 km、ラン 42.195 km、計 226.3 km となっており(図 1)、これを 17 時間以内に走破するというレースである。

### (2) 対象者

上記競技に 1981 年から 1988 年までの間に参加し、完走した日本人選手 93 名(男性:74 名、女性:19 名)を対象とした。男性対象者の平均年齢は 34 歳、平均競技時間は 13 時間 40 分、女性対象者はそれぞれ 31 歳、14 時間 18 分であった。

### (3) 採血

競技前々日の夕刻、食事前に競技前の採血を行い、競技後は直後と 1 日後、そして 1 週間後に、

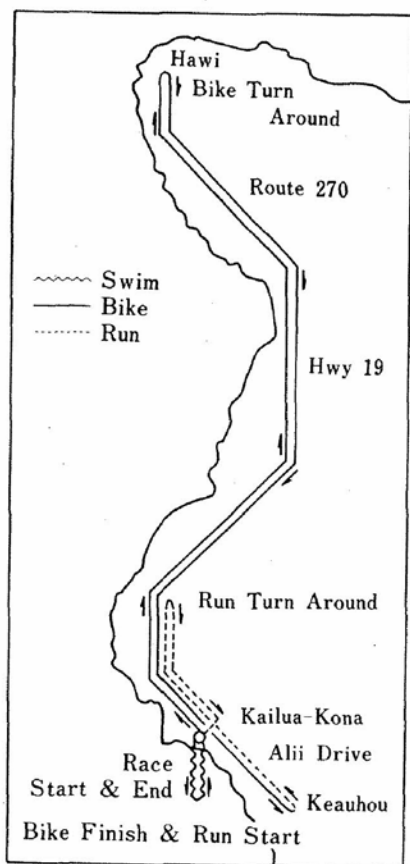


図1 The course of Ironman triathlon in Kona, Hawaii

やはり日内変動を考慮して競技終了時刻に合わせた夕刻に、いずれも肘正中皮静脈から採血を行った。

(4) 測定項目

上記で得られた血液から、血清（一部の項目については血漿）を分離し、これをサンプルとして測定を行った。

①脂質代謝関連項目

T-C, 遊離脂肪酸 (FFA), TG, リン脂質 (PL), HDL-C, HDL トリグリセリド (HDL-TG), HDL リン脂質 (HDL-PL), 低比重リポ蛋白 (LDL) コレステロール (LDL-C), LDL トリグリセリド (LDL-TG), LDL リン脂質 (LDL-PL), 超低比重リポ蛋白 (VLDL) コレステロール (VLDL-C), VLDL トリグリセリド (VLDL-TG), VLDL リン脂質 (VLDL-PL), HDL<sub>2</sub>-C, HDL<sub>3</sub>-C, アポ AI, アポ AII, アポ B, アポ C

II, アポ CIII, アポ E, lecithin : cholesterol acyltransferase (LCAT : E. C. 2.3.1.43) 活性

なお各リポ蛋白 (HDL, LDL, VLDL, HDL<sub>2</sub>, HDL<sub>3</sub>) の分離は超遠心法にて、各脂質 (コレステロール, FFA, TG, PL) の測定は酵素法を用いて行った。HDL-C はヘパリン Ca<sup>2+</sup> Ni<sup>2+</sup> 沈殿法を用いて測定した。アポ蛋白の測定は一次元免疫拡散法を用い、LCAT 活性はディパルミトイルレシチン基質法を用いて測定した。

②身体的消耗度

筋細胞から逸脱したと考えられる、血清中のミオグロビン (Mb) の値を身体的消耗度の指標とした<sup>2)</sup>。なお血清 Mb 値は RIA PEG 法で測定した。

(5) 統計処理

各項目における競技前値と競技後値との差の検定は、Student paired t test を用い、男女間の変化率の差の検定には、Student nonpaired t test を用いて行った。いずれの場合も危険率 5% 以下をもって有意とした。

研究結果

I. 血清脂質の変化

図2は FFA, TG の競技前後における変動を示したものである。FFA は平均値で見ると、男性で競技前 0.39 mEq/l であったが、競技直後に 2.42 mEq/l まで有意に増加した。変化率としては 782%、競技前の約 8 倍という著明な増加であった。1日後には 0.44 mEq/l と、ほぼ競技前値に回復していた。女性では競技前 0.43 mEq/l が、競技直後には 2.65 mEq/l まで有意に増加した。

変化率としては 870%、男性と同様著明な増加を示した。1日後には 0.68 mEq/l まで回復したがまだやや高く、1週間後には完全に回復していた。また FFA の競技直後、1日後、1週間後の変化のしかたに、男女の間で有意な差は認められなかった。

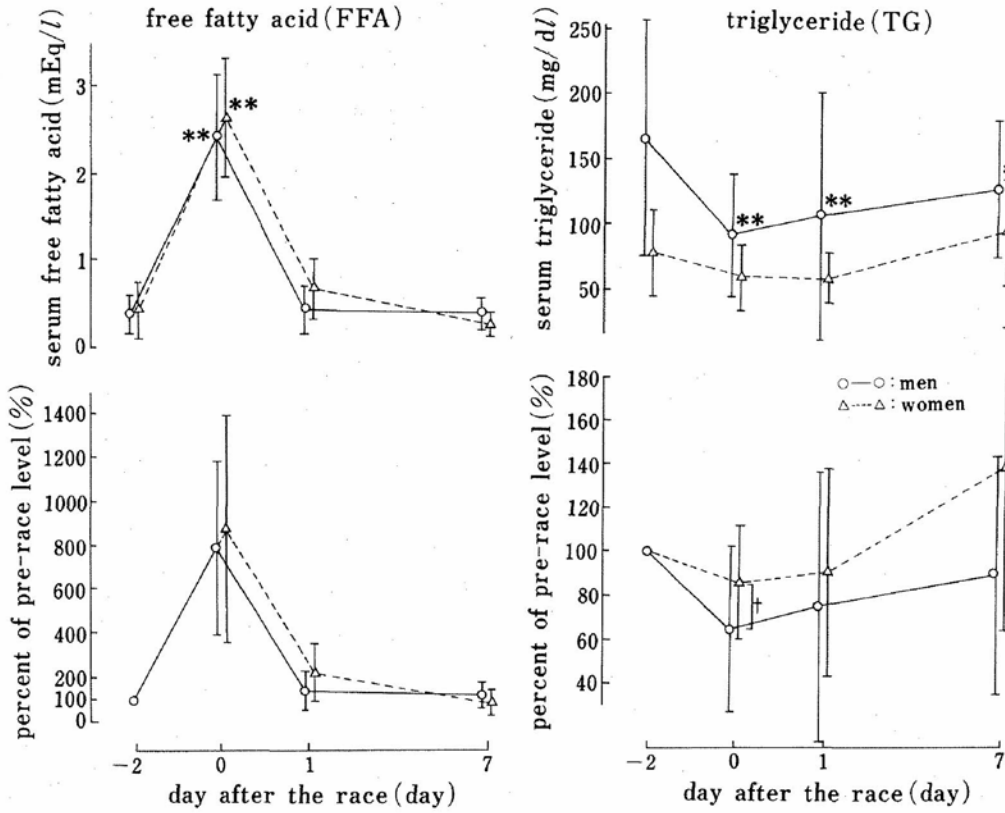


图2 Changes in serum free fatty acid and triglyceride after a triathlon race in men (○) and women (△) Mean±S. D. \* : P < 0.05 compared with pre-race value \*\* : P < 0.01 compared with pre-race value † : P < 0.05 men vs. women

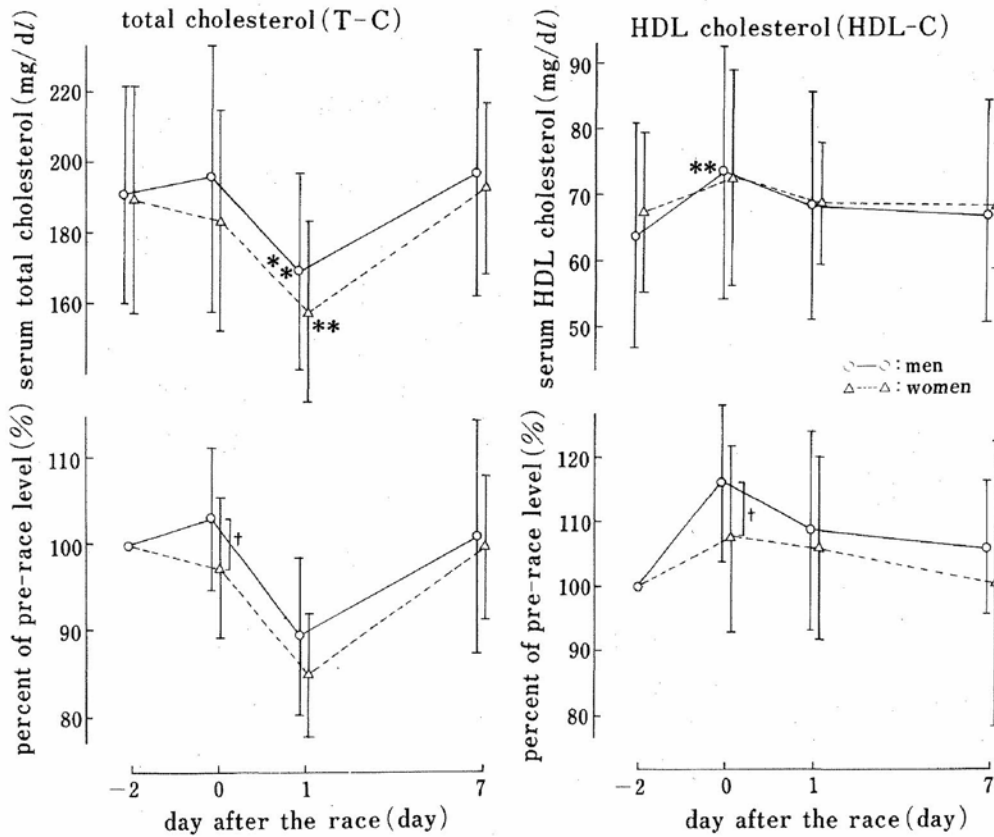


图3 Changes in serum total cholesterol and HDL cholesterol after a triathlon race in men (○) and women (△) Mean±S. D. \*\* : P < 0.01 compared with pre-race value † : P < 0.05 men vs. women

一方、TG は平均値で見ると、男性で競技前 166 mg/dl であったものが、競技直後に 91 mg/dl まで有意に減少した。変化率としては 64% と、競技前に比べ 36% の減少であった。1 日後、1 週間後と徐々に回復傾向にはあるが、1 週間後も競技前より若干低い値を示していた。女性では競技前 77 mg/dl が、競技直後に 60 mg/dl となり、変化率としては 85% であったが、有意な変化ではなかった。TG の競技直後の変化のしかたには男女の間で有意な差が認められた。

図 3 は T-C、HDL-C の競技前後における変動を示したものである。T-C は平均値で見ると、男性では競技前 191 mg/dl が、競技直後で 196 mg/dl と若干の増加を見たが、1 日後には 169 mg/dl まで有意な減少を示し、変化率では 90% と、これは競技前に比べ 10% の減少であった。しかし 1 週間後には完全に回復していた。女性では競技前 189 mg/dl が、競技直後に 183 mg/dl とやや減少し、1 日後には 158 mg/dl まで有意に減少した。変化率は 85% で、競技前に比べ 15% 減少していた。しかし女性の場合も、1 週間後には完全に回復していた。また、T-C の競技直後の変化のしかたには、男女の間で有意な差が認められた。

一方 HDL-C は平均値で見ると、男性では競技前 64 mg/dl であったが、競技直後に 73 mg/dl まで有意に増加した。変化率では 116% と、16% の増加であった。また 1 日後 (109%)、さらに 1 週間後 (106%) も、依然として若干高い値であった。女性では、平均値で競技前 67 mg/dl が、競技直後 73 mg/dl、変化率 107% になったが、統計学的に有意な変化ではなかった。この競技直後の HDL-C の変化のしかたには、男女の間で有意な差が認められた。

HDL は、最近ではそのサブフラクションである HDL<sub>2</sub> と HDL<sub>3</sub> に分けて論じられることが多い。今回われわれも、この HDL<sub>2</sub>-C と HDL<sub>3</sub>-C の競技前後の変動を見ることにした (図 4)。

HDL<sub>2</sub>-C は平均値で見ると、男性で競技前 43 mg/dl であったものが、競技直後に 49 mg/dl まで有意に増加し、変化率では 114% と、14% の増加を示した。1 日後には 46 mg/dl、変化率で 109% となったが、依然として競技前に比べて有意な高値であった。1 週間後も、平均値では 49 mg/dl であったが、競技前値との間に有意差は認められなかった。女性では競技前 45 mg/dl が、競技直後に 47 mg/dl、1 日後に 45 mg/dl と、有意な変化を示さなかった。また競技直後の HDL<sub>2</sub>-C の変化で、男女の間で有意な差が認められた。一方、HDL<sub>3</sub>-C については、男女とも競技後に有意な変化は認められなかった。

## II. リポ蛋白中の脂質の変化

図 5 は競技前後の HDL 中の TG、コレステロール、PL の変化を示したものである。男女とも、競技直後に TG の増加が最も著しく、コレステロールは前述の通り、男性でのみ競技直後に有意に増加していた。PL には、男女ともほとんど変化が認められなかった。

図 6 は競技前後の LDL 中の TG、コレステロール、PL の変化を示したものである。男女とも LDL 中の TG は、競技直後から 1 日後にかけて減少する傾向が見られた。コレステロール、PL は、男女とも競技直後に若干増加する傾向が見られた。

図 7 は競技前後の VLDL 中の TG、コレステロール、PL の変化を示したものである。男女とも、競技直後に TG、コレステロール、PL はいずれも減少した。男性の TG の下がりかたは、平均値では女性よりも著しく大きい傾向が見られたが、ばらつきが大きく、統計学的に有意な差は認められなかった。

## III. アポ蛋白の変化

表 1 は主要アポ蛋白の競技前後の値を示したものである。アポ A I、A II は、男女とも 1 日後に有意に減少していた。アポ B は、男性では競技直

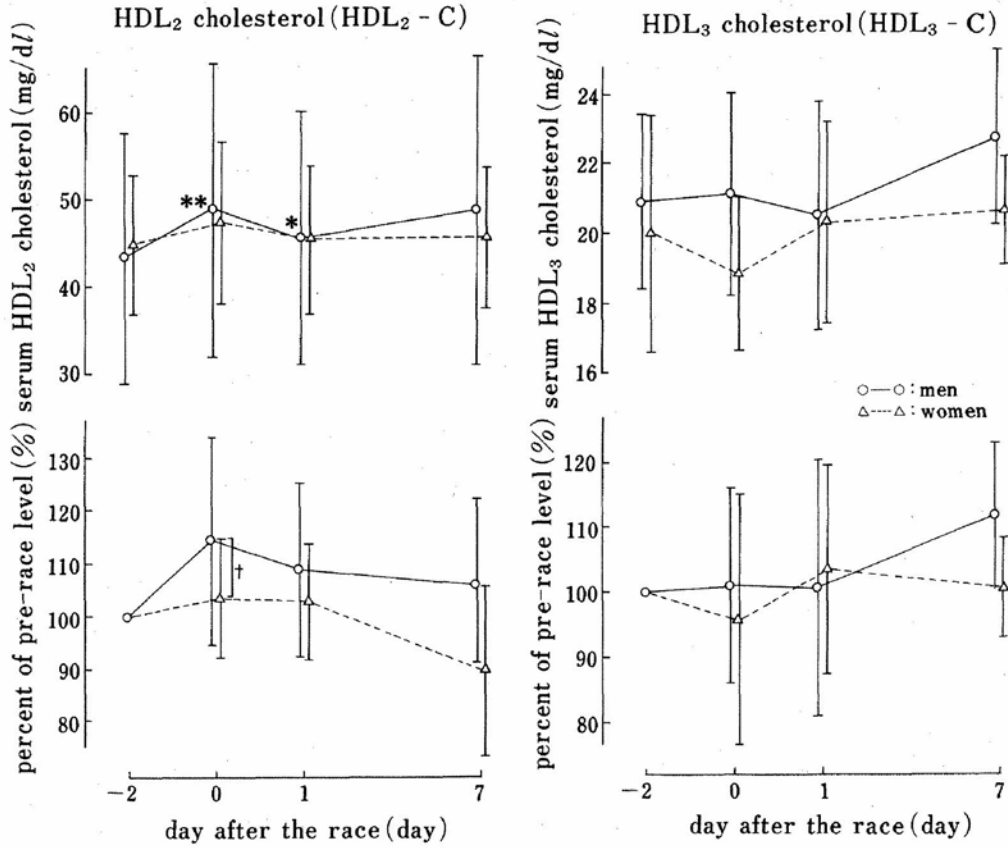


图 4 Changes in serum HDL<sub>2</sub> cholesterol and HDL<sub>3</sub> cholesterol after a triathlon race in men (○) and women (△) Mean ± S. D. \* : P < 0.05 compared with pre-race value  
 \*\* : P < 0.01 compared with pre-race value † : P < 0.05 men vs. women

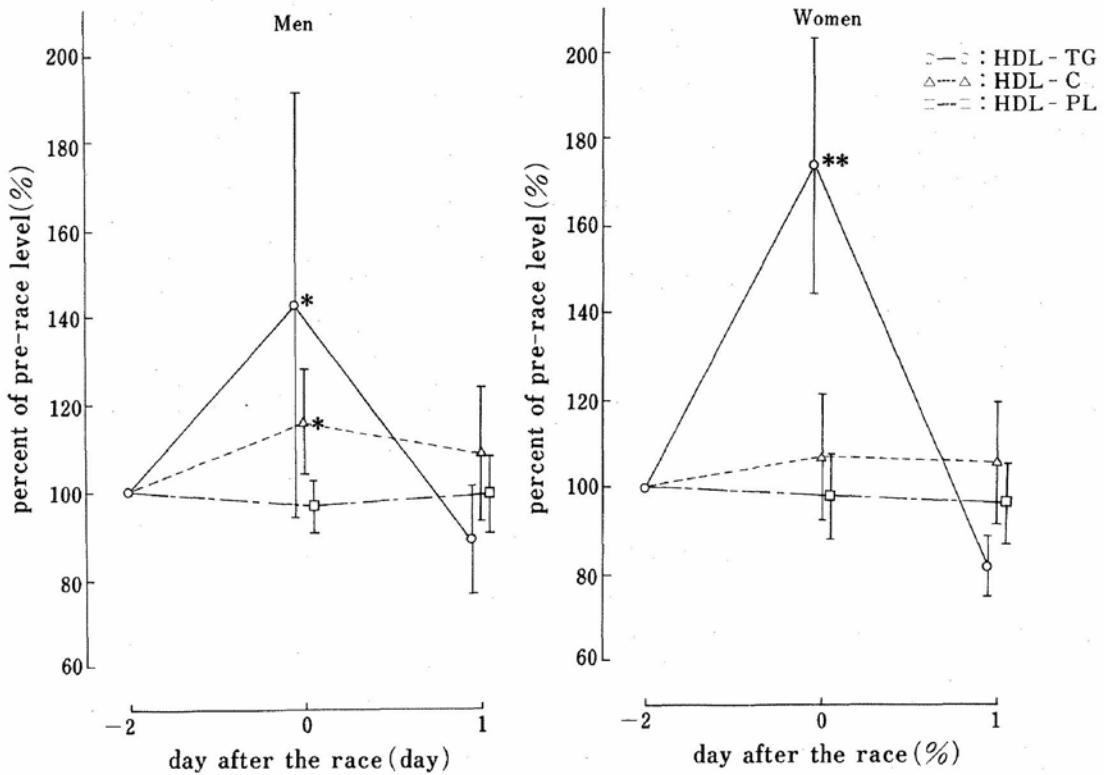


图 5 Changes in serum HDL cholesterol, HDL triglyceride and HDL phospholipid after a triathlon race in men and women Mean ± S. D. \* : P < 0.05 compared with pre-race value  
 \*\* : P < 0.01 compared with pre-race value

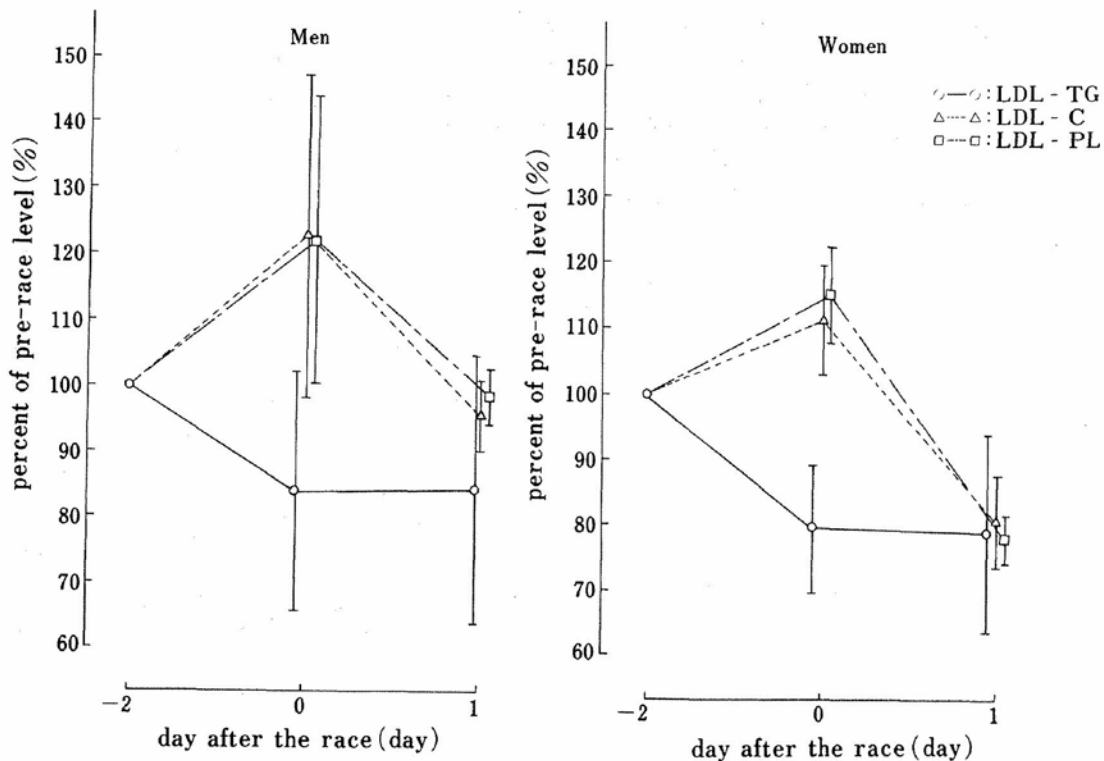


图6 Changes in serum LDL cholesterol, LDL triglyceride and LDL phospholipid after a triathlon race in men and women Mean  $\pm$  S. D.

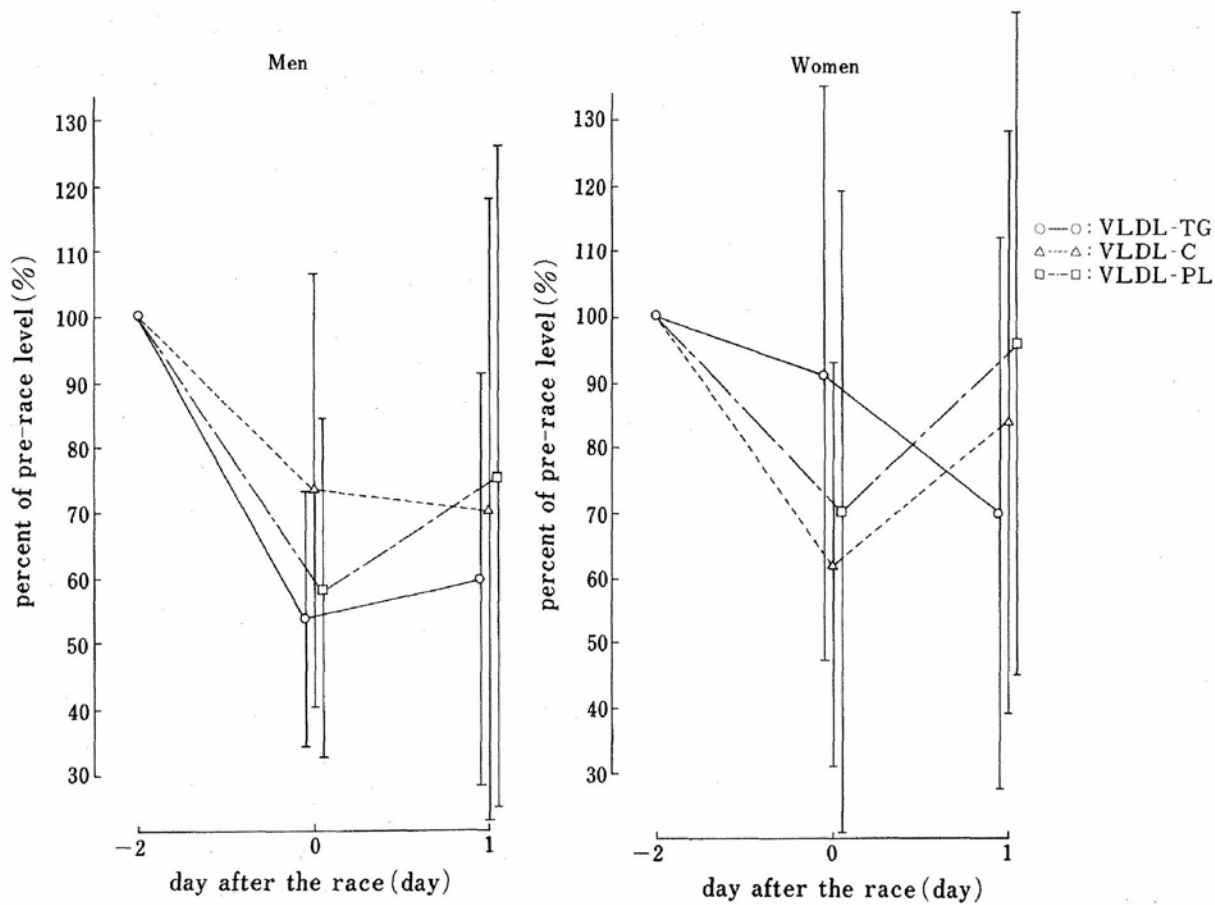


图7 Changes in serum VLDL cholesterol, VLDL triglyceride and VLDL phospholipid after a triathlon race in men and women Mean  $\pm$  S. D.



表1 Changes in serum apolipoproteins after a triathlon race in men and women  
 Mean±S. D. \* : P< 0.05 compared with pre-race value  
 \*\* : P< 0.01 compared with pre-race value

apoprotein	sex	before	immediately after	1 day after
A I	men	171.3 ± 28.2	179.7 ± 35.2	155.2 ± 28.0**
	women	164.2 ± 18.9	167.4 ± 18.8	148.3 ± 17.8**
A II	men	38.5 ± 7.7	41.3 ± 7.5	32.6 ± 5.0**
	women	34.6 ± 5.5	34.1 ± 4.9	30.6 ± 4.8**
B	men	91.9 ± 22.2	78.8 ± 17.8**	63.8 ± 11.0**
	women	79.2 ± 20.7	74.5 ± 24.1	59.6 ± 17.8**
C II	men	3.9 ± 1.4	3.0 ± 0.8*	3.0 ± 0.8*
	women	2.7 ± 1.0	2.0 ± 0.9	2.3 ± 0.8
C III	men	12.5 ± 3.2	10.3 ± 2.6*	10.4 ± 2.5*
	women	8.8 ± 2.6	7.7 ± 2.2	7.9 ± 2.2
E	men	4.6 ± 0.9	4.6 ± 1.2	3.8 ± 1.0*
	women	4.7 ± 1.1	4.6 ± 1.4	4.4 ± 1.1

後から1日後にかけて、女性では1日後に有意に減少した。アポCII, CIIIとも、男性では競技直後から1日後にかけて有意に減少していた。女性では平均値でやや低くなったものの、有意な変化ではなかった。アポEは男性において、1日後に有意に減少していたが、女性では有意な変化は認められなかった。

IV. LCAT 活性の変動

図8は、LCAT活性の競技前後における変動を示したものである。LCAT活性は平均値で見ると、男性で競技前57 nmol/ml/hr/37°Cであったものが、競技直後に46 nmol/ml/hr/37°Cまで有意に低下した。変化率は79%で、競技前に比べ21%の低下であった。1日後も45 nmol/ml/hr/37°Cと、依然として有意に低下したままであったが、1週間後には逆に70 nmol/ml/hr/37°C、変化率として114%まで有意に上昇した。女性では、競技前47 nmol/ml/hr/37°Cが競技直後42 nmol/ml/hr/37°C、1日後42 nmol/ml/hr/37°Cと、有意な低下を示さなかったが、1週間後に61 nmol/ml/hr/37°Cまで上昇し、変化率で126%となった。

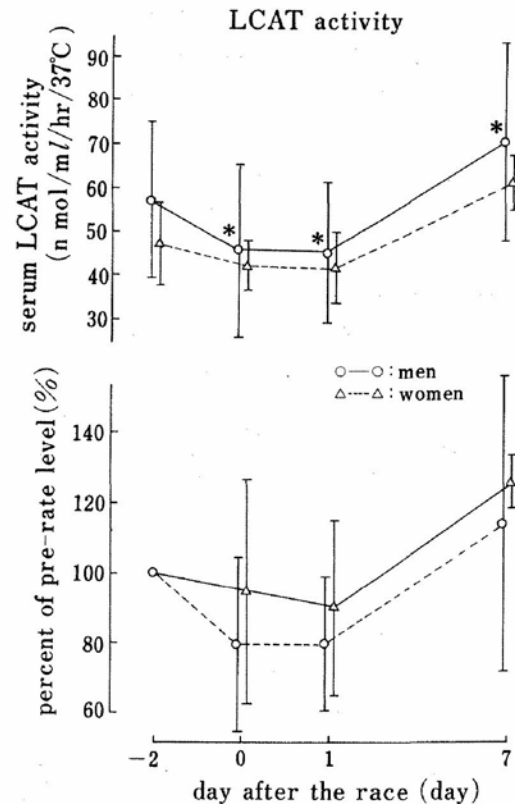


図8 Changes in serum lecithin : cholesterol-acyltransferase activity after a triathlon race in men (○) and women (△)  
 Mean±S. D.  
 \* : P< 0.05 compared with pre-race value

## V. 身体的消耗度

血清 Mb は平均値で、男性では競技前 33 ng/ml が競技直後 768 ng/ml まで、女性では競技前 29 ng/ml が競技直後に 574 ng/ml まで、いずれも著明に増加した。今回、この血清 Mb の競技直後の増加率を身体的消耗度の指標と考え、他の項目の競技直後の変化率との相関を検討した。男性では Mb の増加率は、他のいずれの項目とも有意な相関を示さなかった。女性では Mb の増加率は、VLDL-TG と有意な負の相関を ( $r = -0.95$ ,  $P < 0.05$ )、また HDL<sub>2</sub>-C と有意な正の相関を ( $r = 0.67$ ,  $P < 0.05$ )、さらにアポ E と有意な正の相関 ( $r = 0.88$ ,  $P < 0.05$ ) を示した。

## 考 察

1913 年に Anitschkow および Chaladow は、実験的にコレステロールを摂取させた家兎の動脈に粥状硬化を発生させたことを報告し<sup>3)</sup>、血清脂質の動脈硬化への関与が一躍注目されるようになった。現在までこの方面の研究は非常に盛んに行われており、また粥状硬化を主因とする虚血性心疾患と血清脂質との関係についても過去に膨大な研究が行われている。最近ではミネソタ大学が中心となって、35 万 6 千人を超える男性について、冠動脈疾患による 6 年間の死亡率と血清コレステロール値との関係を調査した報告がある<sup>4)</sup>。

これによれば、T-C が 167 mg/dl 以下の人に比べ、264 mg/dl 以上の人の冠動脈疾患による死亡率は 4.13 倍も高く、さらに従来は正常範囲とされていた 221 ~ 231 mg/dl 程度の人でも、167 mg/dl 以下の人の 2.2 倍も高くなると報告している。

Glomset は、1968 年、末梢組織から HDL がコレステロールを肝へ運び、回収するという経路についての概念を提唱した<sup>5)</sup>。さらに疫学的には 1979 年に報告された、49 歳から 82 歳までの男女 2815 名を 4 年間追跡した Framingham Study において、HDL-C が虚血性心疾患に対する強い

negative risk factor となることが証明されている<sup>6)</sup>。また最近では、高コレステロール血症患者を 7 ~ 10 年間調査した報告があり<sup>7)</sup>、これによれば HDL-C が 1 mg/dl 高くなるにつれ、虚血性心疾患の危険率は 5.5% ずつ低下し、また治療によって 1 mg/dl 上昇させると虚血性心疾患の発病率を 4.4% 減少させることができたということである。

これらのことより、T-C、HDL-C を始めとする血清脂質の改善をもたらすことができれば、虚血性心疾患を予防することが十分期待され得ることがわかる。そして血清脂質に改善をもたらす可能性をもち、かつ生活の中に比較的容易に取り入れられるものが身体運動である。現在このような観点から身体運動が広く推奨され、ブームを呼んでいるのではないと思われる。

身体運動の血清脂質に対する影響に関しても、数多くの研究がある。15 名の男性 (平均 41.7 歳) を対象として、トレッドミルによる 3 マイル走を週 3 回から 4 回、6 か月間継続して血清脂質の変動を見た Holloszy らの研究<sup>8)</sup>では、TG は運動前 208 mg/dl であったものが、運動後 125 mg/dl まで著明に減少した。しかし PL はほとんど不変であり、T-C も同様に変化を示していない。

一方 HDL-C は長距離ランナーや<sup>9)</sup>、クロスカントリーのスキーヤーなど<sup>10)</sup>、継続的に運動を行っている人では、対照に比べ高値を示すことが示されている。Brownell らは、24 人の男性、37 人の女性で、10 週間の運動プログラム前後における HDL-C、その他のリポ蛋白の変動について検討した<sup>11)</sup>。運動としては、最高心拍数の 70% を示すような運動量を 15 ~ 20 分、週に 3 回行った。その結果、男性では HDL-C は 5.1% 増加、LDL-C は 6% 減少したのに対し、女性では HDL-C は 1% の増加、LDL-C は 4.3% の減少に留まった。しかしまた、54 例の若年男性について、12 週間にわたるエルゴメータによる運動負荷を与えて、最大酸素摂取量を有意に増加させた場合のり

ポ蛋白の変化を観察したところ、TGもT-Cも変化せず、またHDL-Cも変動を示さなかったという報告もある<sup>12)</sup>。

本邦では、中村らによるジョギングの距離を指標とした検討がある<sup>13)</sup>。これによれば、従来から特に訓練を行っていない平均43歳の男性において、週あたり20km以上のジョギングを行った群では、TG、T-C、LDL-Cの有意な減少、HDL-Cの有意な上昇が認められた。このように、運動は血清脂質に好ましい効果を及ぼすとする報告が多いものの、そのような効果は乏しいとする報告も見受けられ、未解決の点も多い。

長期の運動の効果を検討する場合、必ず運動以外の、ライフスタイルに起因する多くの要素が関与してくることが考えられる。このように他に修飾する因子が多いことが、結果の不一致を招いている原因のひとつとなっていると考えられる。そこでわれわれは、運動の急性効果を見ることによってこのような点が解決されるのではないかと考え、今回、1回の激しい運動の影響を検討することにしたわけである。

運動によって身体が受ける影響の基本はエネルギー消費である。激しい運動の急性効果としては、著しい脂肪動員が起こったことを反映してFFAの著明な増加を観察することができた。この8~9倍という上昇は、血中アドレナリン上昇にともなうhormone sensitive lipaseの活性化により、脂肪組織からのFFAの著しい放出が起こったことに加え、血中のTGの加水分解の亢進により、組織中に取り込みきれなかったFFAが血中に放出されていた可能性も考えられる。実際TGが、特に男性で著明に低下していたことは、さらにこの可能性を裏付けるものと考えられる。

長期間の運動トレーニングでTGが低下することは広く認められているところであるが、今回、激しい運動の急性効果としてもTGの低下を観察することができた。しかしこの変化は、男性では

平均で36%の減少という有意な変化であったのに対し、女性では15%の減少で、有意な変化とはならなかった。またこの直後の変化には、有意な男女差が認められた。つまり運動による血中TG低下作用には明らかな男女差が存在するようである。

運動によるHDL-Cの上昇は、運動の虚血性心疾患予防効果を説明する際の最も重要なfactorのひとつである。本研究における過激な運動の急性効果をみた場合も確かに、HDL-Cの上昇を認めた。Engerらもクロスカンリースキーを用いて激しい運動の急性効果を検討している<sup>14)</sup>が、70kmにおよぶクロスカンリースキーの競技後、17%のHDL-Cの上昇を認めている。

本研究においてこのHDL-Cに有意な変化を認めたのは男性のみであり、男性では平均で16%の増加が認められたのに対し、女性は平均では7%増加を見たものの、統計学的に有意な変化ではなかった。また男性の競技直後のHDL-Cの上昇率は、女性よりも有意に高かった。

HDL産生に関しては、カイロミクロン、VLDLなどのいわゆるTG rich lipoprotein中のTGが、LPLで加水分解される際、その反応にともなって放出されるという系が報告されている<sup>15)</sup>。今回、激しい運動の急性効果として、特に男性において顕著に認められたHDL-Cの上昇をとまなうTGの低下は、この系の亢進をうかがわせるものである。実際、運動の慢性効果においては、HDL-C、およびLPL活性の上昇が認められている<sup>16)</sup>。しかしLPL活性の測定は、biopsy、あるいはヘパリンの静注を要するものであり、今回のトリアスロンのような非常に激しい競技の後では危険をとまなうと考えられるため、LPL活性を直接測定する代わりに、LPLが直接作用する基質のひとつであるVLDL-TGの変化について、さらに検討を加えた。その結果、VLDL-TGもTGと同様、男性においては運動後に著明な減少

が見られたが、女性ではあまり大きな変化は認められなかった。

また従来 LPL の作用で増加する HDL は HDL<sub>2</sub> であるといわれているが、今回の過激な運動の急性効果でも、やはり男性においてのみ HDL<sub>2</sub>-C の増加が認められた。

以上の結果より、男性では、運動の直接効果として HDL-C、特に HDL<sub>2</sub>-C の増加が認められたが、これはおそらく運動が LPL 活性の上昇をもたらすことにより TG rich lipoprotein の加水分解が亢進し、それにとまって HDL<sub>2</sub> の産生が増したことによると推察された。一方女性では、今回の結果から、LPL 活性に与える運動の効果が乏しいことが、TG および HDL-C に有意な変化をもたらさなかった主たる原因ではないかと考えられた。

T-C に対する運動の効果については、HDL-C ほど確実なものではないが、長期の運動の継続により、ある程度改善されるとの考え方が一般的である。前述の中村の報告<sup>13)</sup>では、T-C に関しては 6~15%、平均 11% の減少を確認している。また、急性効果についても Carlson らの報告<sup>17)</sup>があり、これによれば日常生活程度の運動ではほとんど影響が認められないが、8~9 時間におよぶスキー競技の後、T-C の有意な減少を観察している。また前述の Enger らの報告<sup>14)</sup>でも、長距離スキーの 1 日後に T-C の有意な減少を認めている。

今回われわれがトライアスロンについて検討した結果でも、T-C は男女とも競技 1 日後になって有意な減少を示した。LDL-C もやはり競技 1 日後に減少する傾向が見られたが、競技直後にはむしろ増加するような傾向が認められた。LPL による VLDL の加水分解反応が進むと、前述の通り HDL が産生されると共に、徐々に TG を失っていった VLDL 自身は中間型リポ蛋白 (IDL) を経て LDL になっていく。すなわちこの系が亢進すれば、LDL も増加するはずである。実際われわ

れの成績では、競技直後に LDL-C が増加していたことより、この系が亢進していたと考えられる。しかし競技 1 日後では、HDL-C はなお高値を示すが、LDL-C はむしろ減少するような傾向を示した。これは運動により LPL の反応が一過性に亢進したものの、LDL の半減期 (2~3 日) が HDL の半減期 (4~5 日) よりも短いため、LDL-C の方が早く低下したものと思われる。また激しい運動の影響でさらにその半減期が短縮していたことも考えられる。

また過激な運動後には、種々の組織におけるコレステロール需要が増加する可能性がある。Nagel らは 1000 km 走の脂質代謝に及ぼす影響を検討し<sup>18)</sup>、T-C、LDL-C、アポ B、TG の減少と、HDL-C の増加を認めているが、T-C、LDL-C、アポ B の減少は、運動によって増加する白血球などの細胞膜の合成のためにコレステロールの需要が増大し、細胞内への LDL の取り込みが増加したためではないかと述べている。さらにわれわれはこの他にも、トライアスロンのような過激な運動の急性効果として、コルチゾール、性ホルモンなどのステロイドホルモンの上昇をも認めているため、これらのホルモン産生臓器においてもコレステロールの需要が増大していた可能性が考えられる。また損傷した組織の修復のためにも十分なコレステロールが必要となってくるであろう。

これらの需要の増加に対して、まずは細胞内のコレステロールプールからコレステロールが供給される。このプールが少なくなり細胞内のコレステロールが不足してくると、Brown らが述べているように<sup>19)</sup>、細胞膜上の LDL レセプターが増加して細胞内に血中の LDL を盛んに取り込むようになる。このようにして、血中から LDL を介してコレステロールが各組織細胞内に供給され、その結果血中の T-C、LDL-C が低下したものと考えられる。今回の過激な急性運動の場合、競技 1 日後になって初めてその血中レベルの明らかな

低下が現われたのは、上述のように、需要の増大がおこってからすぐに血中からの取り込みが増大するわけではなく、供給が二段階になっていると考えられるためではないかと推察される。

女性の場合、男性に比べて競技直後から T-C が若干低下傾向を示したが、これは LPL 活性の亢進にともなう競技直後の LDL の増加があまり認められなかったことや、男性よりもコレステロールの需要が多かった可能性を示唆するものかもしれない。

われわれは今回リポ蛋白自体の変化について詳細に検討するために、リポ蛋白中の各脂質、およびアポ蛋白についても検討した。リポ蛋白自体の変化で最も特徴的な所見は、競技直後の HDL-TG の著明な増加、および LDL-TG の減少である。この両者はいずれも他の脂質とは別の動きを示していた。

このような結果をもたらした原因としては、肝における hepatic triglyceride lipase (HTGL) を介した代謝の変化が考えられる。HTGL は、肝において remnant リポ蛋白の異化、および HDL<sub>2</sub> から HDL<sub>3</sub> への転換に関与している酵素である。運動により LPL 活性が上昇し、VLDL の異化が進むと remnant VLDL である IDL が増加してくる。この IDL は肝に取り込まれて HTGL の作用を受けて LDL に転換する。今回われわれが LDL として分取した分画 (d = 1.006 ~ 1.063) 中には IDL が含まれており、この IDL は LDL よりも TG rich であるので、今回の LDL 分画の TG の減少は、IDL から LDL への転換が円滑に行われていたことを示唆するものと考えられる。

一方、HDL-TG の増加、および HDL<sub>2</sub>-C の増加は、肝における HDL の HTGL による代謝が障害されていた可能性をうかがわせるものである。すなわち IDL が増加したため、HTGL による IDL → LDL の反応の方が亢進し、その結果 HTGL による HDL<sub>2</sub> → HDL<sub>3</sub> の反応は競合的に阻

害されたのではないとも考えられる。しかしこれは競技直後の、IDL の産生が増大した時だけに認められた現象であり、これが運動効果としてどのような意味を持つかは不明である。ただ肝におけるこの HDL の代謝遅延は、TG に富んだ大粒子の anti-atherogenic な効果が乏しい HDL の出現をもたらし、このような HDL の増加が生体にとって好ましい反応であるか否かは、今後問題となる重要な点である。

また HDL の主要アポ蛋白であるアポ A I、アポ A II は 1 日後に低下していた。これらは HDL の脂質のキャリアーであり、また LCAT の活性調節因子として HDL の機能を円滑に発現させるために重要なものでもあるので、この変化も HDL の機能からすると必ずしも好ましい現象とは考えられない。さらに、LCAT 活性の低下が過激な運動の直後から 1 日後にかけて認められたことも、HDL の代謝の円滑化を妨げるものと考えられる。

このように激しい運動の急性効果を見た場合、確かに HDL-C、HDL<sub>2</sub>-C の増加を認めたが、これを本当に anti-atherogenic な効果と良いかに関しては、なお疑問の残るところである。実際 HDL-C が高値でありながら心筋梗塞を発症した症例も報告されており<sup>20)</sup>、今回の結果からも、HDL-C 値の高低だけでなく、HDL そのものの機能を検討することが、真の運動の効果を論じる上に重要なことであると考えられる。従って、今後、慢性運動の効果として増加する HDL はどのような性質のものなのか、今回認められた激しい運動による急性効果と同じものなのかどうかを十分に検討していく必要があると思われる。

今回、運動の直接効果を男女別に見ることで、その男女差について検討したところ、明らかな男女差が認められたのは、TG、HDL-C の変化など、LPL が関与していると思われる部分であった。すなわち男性では LPL の活性化がおりや



すく、女性ではおこりにくいのではないかという  
ような結果を得た。

この原因を究明するために、LPLの活性調節  
因子であるアポCⅡとアポCⅢの変化について検  
討したが、その活性化因子であるアポCⅡは男性  
においてのみ競技直後、1日後に有意に減少して  
いた。またアポCⅢも同様の変化であり、さらに  
その両者の比の変化には男女差が認められなかつ  
た。このことよりLPL活性の上昇に男女差をも  
たらした原因はアポ蛋白ではないことが示唆され  
た。

多くの場合、男女差をもたらす最も重要なもの  
はホルモンである。今回一部の対象者について、  
血清脂質とホルモンとの関係についても検討を加  
えた。男性ではプロラクチンの変化とTGの変化  
との間に有意な正の相関( $r=0.73, P<0.01$ )、プ  
ロラクチンの変化とHDL-Cの変化との間に有意  
な負の相関( $r=-0.53, P<0.05$ )、さらにプロラ  
クチンの変化とHDL<sub>2</sub>-Cの変化との間に有意な  
負の相関( $r=-0.60, P<0.05$ )を認めた。また  
女性では、テストステロンの変化とTGの変化と  
の間に有意な負の相関( $r=-0.59, P<0.05$ )、テ  
ストステロンの変化とHDL-Cの変化との間に有  
意な正の相関( $r=0.59, P<0.05$ )を認めた。

このことは、男性ではプロラクチンの上昇が著  
しいと、運動によるLPL活性の上昇が抑えられ  
る傾向にあることを示唆し、一方女性では、も  
ともと低値であるテストステロンがある程度上昇  
すれば、運動によるLPL活性の上昇がおこり得  
ることを示唆するものである。すなわち今回の結  
果から、運動によるLPLの活性化には、ある程度  
のテストステロンを必要とするのではないかとい  
うことが推察される。

プロラクチン産生腫瘍ではT-C、TGが高値  
で、LPL活性は低下していることが知られてお  
り<sup>21)</sup>、運動によるプロラクチンの上昇が、LPL活  
性の上昇を抑制することも十分考えられることで

ある。したがって、男性ではプロラクチンの上昇  
があまり著しいと、TGの低下、HDL-Cの上昇な  
どのいわゆる運動による血清脂質改善効果が期待  
できなくなる可能性がある。しかし女性ではこの  
プロラクチンの作用は全く認められなかった。

Mendozaらの内因性テストステロンとHDL  
代謝との関係を見た報告<sup>22)</sup>によれば、血漿テスト  
ステロン値とHDL-C値の間に正の相関が見ら  
れ、また血漿テストステロン値とTG、および  
VLDL-Cの間にはそれぞれ負の相関が見られた  
としており、さらに血漿テストステロン値と  
LPLの賦活化能との間には正の相関が認められ  
たということである。すなわち運動によるLPL  
活性の上昇も、テストステロンにより修飾される  
可能性を有していると考えられる。

今回の検討によれば、もともと十分な量のテ  
ストステロンを持っている男性でLPL活性の上昇  
を示唆する結果が得られ、女性ではテストステ  
ロンが著しく上昇した者以外、ほとんどの対象者  
でLPL活性の上昇を示唆するような結果が得られ  
なかったということから、このような運動効果の  
男女差をもたらした原因として、テストステロン  
が関与していることが考えられた。しかし、プロ  
ラクチンの作用が男性のみで認められたことなど  
不明の点も多く、運動による血清脂質の変化とホ  
ルモンとの関係については、さらに詳細な検討が  
必要と考える。

今回の過激な運動の急性効果は、男性におい  
ては身体的消耗度との関係が認められなかったが、  
女性では身体的消耗度の指標とした血清Mbの  
上昇率と、VLDL-TGの低下率、さらにHDL<sub>2</sub>-C  
の上昇率が、それぞれ有意な相関を示した。これ  
は女性において、身体的消耗度とLPL活性の上  
昇が関係していることを示唆するものである。す  
なわち女性では、かなりきつい運動、すなわちテ  
ストステロンが上昇するほどの激しい運動を行っ  
た場合に初めて、男性と同様な血清脂質の変化が

現われると考えられ、この点からすれば、女性の場合、身体的ストレスに対する血清脂質のレスポンスがかなり少ないものと思われた。

また女性で、アポ E と血清 Mb の変化率が相関していたが、これは相当激しい運動になると、アポ E を多く含む remnant リポ蛋白の肝などへの取り込みに障害が現われたことを示唆しているものかもしれない。しかし一般的に、血清 Mb を指標として身体的消耗度と血清脂質の変化との関係を見た場合、少なくともあまり強い関係は存在しないように思われた。

### ま と め

血清脂質に対する運動の直接効果を明らかにするために、トライアスロンをモデルとして過激な運動の急性効果について検討したところ、以下のような知見を得た。

(1) 過激な運動により、FFA は男女とも著明に増加したが、TG は男性のみで著明に減少した。

(2) T-C は、おそらくコレステロールの需要の増大に起因すると考えられるが、男女とも1日後になって減少した。

(3) HDL-C, HDL<sub>2</sub>-C は男性のみで増加した。この結果に TG の変化を考えあわせると、男性では LPL 活性の上昇が考えられるのに対して、女性では著明な上昇が考え難く、この点に運動効果の男女差が存在するものと考えられる。

(4) HDL 中の脂質について検討したところ、TG の著明な増加が認められた。また HDL の主要構成アポ蛋白である、アポ A I, アポ A II は1日後に減少しており、また LCAT 活性も低下していた。このことより、過激な運動の急性効果によって増加したと考えられる HDL は、本当に anti-atherogenic な機能を有しているかどうか疑問な点がある。

(5) 過激な急性運動による血清脂質の変化とホルモンの変化を見たところ、女性において TG,

HDL-C の変化とテストステロンの変化との間に有意な相関が認められ、テストステロンの上昇が大きければ、運動による LPL 活性の上昇がおり得ることが示唆された。本来、男性のテストステロンは女性よりもはるかに高値であり、このことから LPL の活性化にはある程度のテストステロンを必要とすることが考えられ、これが運動効果の男女差をもたらした原因のひとつと考えられた。

従来、運動による冠動脈疾患の予防効果として単に血清 HDL-C 値, HDL<sub>2</sub>-C 値の上昇のみに目を奪われてきたが、今後、今回認められた HDL, LDL 自体の内容の変化がどのような意味をもつか、また適度な運動の慢性的な効果として、これらのリポ蛋白自体がどのように変化するかを詳細に検討し、運動の冠動脈疾患予防効果の根拠について改めて考える必要があると思われる。

一方また女性の運動に関しても、LPL 活性を上昇させるほどの運動が本当に健康のために良いものかどうか、多角的に検討していくことも必要と思われる。

### 謝 辞

稿を終えるにあたって、本研究を御援助くださった石本記念デサントスポーツ科学振興財団に感謝の意を表します。

### 文 献

- 1) Hjermann I, Enger S. C., Helgeland A., et al.; The effect of dietary changes on high density lipoprotein cholesterol, The Oslo Study, *Am. J. Med.*, **66**, 105—109 (1979)
- 2) Iwane H.; A follow-up study of changes in serum myoglobin and enzyme levels in Japanese triathletes, *Ann. Sports Med.*, **3**, 139—143 (1987)
- 3) Anitschkow N., Chaladow S.; Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die entstehung einiger pathologischer Prozesse, *Centralle Allgemeine*

- Pathol*, **24**, 1 (1913)
- 4) Stamler J.; Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded?, *JAMA*, **256**, 2823—2828 (1986)
  - 5) Glomset J. A.; The plasma lecithins: cholesterol acyltransferase reaction, *J. Lipid Res.*, **9**, 155—167 (1968)
  - 6) Kannel W. B., Sorlie P.; Some health benefits of physical activity, Framingham study, *Arch. Intern. Med.*, **139**, 857—861 (1979)
  - 7) Gordon D. J., Kanoke J., Probstfield J. L., et al.; High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men, The lipid research clinics coronary primary prevention trial, *Circulation*, **74**, 1217—1225 (1986)
  - 8) Holloszy J. O., Skinner J. S., Toro G., et al.; Effects of a six month program of endurance exercise on the serum lipids, *Am. J. Cardiol.*, **14**, 753—760 (1964)
  - 9) Wood P. D., Haskell W. L.; The effect of exercise in plasma high density lipoproteins, *Lipids*, **14**, 417—427 (1979)
  - 10) Enger S. C., Herbjørnsen K., Erikssen J., et al.; High density lipoproteins (HDL) and physical activity: the influence of physical exercise, age, and smoking on HDL-cholesterol ratio. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **37**, 251—255 (1977)
  - 11) Brownell K. D., Bachorik P. S., Ayerle R. S.; Changes in plasma lipid and lipoprotein levels in men and women after a program of moderate exercise, *Circulation*, **65**, 477—484 (1982)
  - 12) Hørby-Peterson J., Grande P., Christiansen C.; Effect of physical training on serum HDL cholesterol in young men, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **42**, 387 (1982)
  - 13) 中村治雄; 高脂血症の運動療法, *カレント・セラピー*, **2**, 1732—1736 (1984)
  - 14) Enger S. C., Strømme S. B., Refsum H. E., et al.; High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol and triglycerides in serum after a single exposure to prolonged heavy exercise, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **40**, 341—345 (1980)
  - 15) Tall A. R., Small D. M.; Plasma high-density lipoproteins, *N. Engl. J. Med.*, **299**, 1232—1236 (1978)
  - 16) Nikkil E. A.; Metabolic and endocrine control of plasma high density lipoprotein concentration, "High Density Lipoprotein and Atherosclerosis" ed. by Gotto A. M. Jr., Miller N. E., Oliver, M. F., p. 177—192 (1978) Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam.
  - 17) Carlson L. A., Mossfeldt F.; Acute effects of prolonged heavy exercise on the concentration of plasma lipids and lipoproteins in man, *Acta. Physiol. Scand.*, **62**, 51—59 (1964)
  - 18) Nagel D., Seiler D., Franz H., et al.; Effect of an ultra-long-distance (1000 km) race on lipid metabolism, *Eur. J. Appl. Physiol.*, **59**, 16—20 (1989)
  - 19) Brown M. S. and Goldstein J. L.; A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis, *Science*, **232**, 34—47 (1986)
  - 20) 中村治雄; HDL コレステロールの再評価, *動脈硬化*, **15**, 1071—1075 (1987)
  - 21) Pelkonen R., Nikkil E. A., Grahne B.; Serum lipids, postheparin plasma lipase activities and glucose tolerance in patients with prolactinoma, *Clin. Endocrinol.*, **16**, 383—390 (1982)
  - 22) Medoza S. G., Osuna A., Zerpa A., et al.; Hypertriglyceridemia and hypoalphalipoproteinemia in azospermic and oligospermic young men, Relationships of endogenous testosterone to triglyceride and high density lipoprotein cholesterol metabolism, *Metabolism*, **30**, 481—486 (1981)